

## 実績報告書（創成特定研究事業）

大学院薬学研究院教授 原 島 秀 吉

### ■プロジェクト研究構想名：

ナノテクノロジーが拓く革新的未来医療の創出

#### 1. 研究成果

##### ①肝線維化を改善する新規核酸ナノ医薬の実現：

肝星細胞へ効率的に siRNA を導入可能な脂質ナノ粒子製剤を見出すことに成功した。C 型肝炎治療後経過において、肝線維化悪化症例、改善症例を比較検討する事により肝線維化改善と関与する miRNA A, miRNA B を同定した。肝線維化モデルマウスである四塩化炭素モデルマウスに構築した**肝星細胞標的脂質ナノ粒子を投与する事により有意な線維化マーカーの発現抑制効果が確認された。**

##### ②新興ウイルスパンデミックを回避するナノ DDS：

自然免疫応答、特にナチュラルキラー細胞の強化を目的とし、新たに 2 種類の異なる組成のアジュバント搭載 LNP を構築した。インフルエンザウイルス (H1N1 型) 感染モデルに対して、**各種アジュバント搭載脂質ナノ粒子を投与することでウイルス病原性の軽減は認められたが**、ウイルス感染からの有意な回復までには至らなかった。薬剤の投与が生体のインフルエンザウイルス感染にある程度は効果があると思われることから、引き続き投与方法や間隔などについて検討を行い、本モデルによるインフルエンザウイルス感染に対する効果を検証する。

##### ③微小組織環境動態を制御する光操作性ナノマシン：

DDS 技術と光化学を統合した光操作性ナノマシンを構築し、組織動態の光制御および癌光治療を検証することを目標とし、マイクロ流体デバイスを利用した光応答性分子搭載ナノ DDS の構築に成功した。さらに、(株) ニコンソリューションズの協力の基、3D 培養系 (微小組織環境) のナノ粒子動態解析法の確立を進めている。これらの成果より多くの研究費を獲得するとともに、**国際共著の原著論文がカバーピクチャーとして採択され、「癌光治療に関する研究」を世界に広く発信している。**

#### 2. 若手研究者のプロジェクトへの関与の状況、および、若手研究者育成への効果

本プロジェクトは若手研究者が主体となり、北大内部の共同研究者と連携してナノ医療の治療領域と治療戦略の拡張を図った。その結果、**競争と協調の環境が生まれ、研究の生産性が飛躍的に向上した。**2021 年度は、北大内部の共同研究者と連携をさらに強化するため、オンラインセミナーを 9 件実施した。

- ① 佐藤は**令和 4 年度教育研究総長表彰を受賞**し、関連する研究テーマで代表および分担者として競争的資金や大型の産学連携研究経費を獲得している。また、国内製薬会社と本プロジェクトに関連深い共同研究を開始するに至った。
- ② 中村は**AMED 初の事業間連携として 2022 年度春の調整費 (4040 万) に採択**され、プロジェクトの加速に大きく貢献した。磯田は新型インフルエンザのパンデミック出現リスクに関する知見として、哺乳動物における高病原性鳥インフルエンザウイルスに関するデータをまとめた。
- ③ 山田は、「癌治療 DDS」に関する研究で、2023 年に日本薬剤学会より**旭化成創剤開発技術賞**が授与され、製剤・創剤開発の観点で高い評価を受けた。2023 年 4 月からは北海道大学大学院薬学研究院・**教授に就任**し、研究室を主宰しさらに当該研究を推進する。

#### 3. 若手研究者が参画したことによるプロジェクトへの効果

**若手研究者が中心となり北大内共同研究を促進することで、北大ナノ医療拠点の原型 (コア) を構築することに成功した。**

- ① 産学連携が加速し、共同特許出願や原著論文発表が実現した。また、新たな大型共同研究が実現し、技術の社会実装に向けた体制の構築が進展した。さらに、新たな学内共同研究に

もつながり、拠点形成への共同研究体制を固めている。

- ② 病原性が高いウイルス感染モデルを扱うウイルス研究者との協働は、ウイルス感染症に対するナノ医薬品の設計や評価に関する新しい知見の発見に繋がっており、北大ナノ医療拠点の柱の1つとしての基盤研究体制を構築している
- ③ 北大2例目となるクラウドファンディングを実施し、1000万円の資金調達に成功するとともに研究活動を広く発信し、団体・企業との共同研究に結び付いた。北海道大学クラウドファンディング制度設立にも協力した。また、国内外の医師との共同研究も精力的に行い(9施設、14名)、拠点の臨床研究体制作りにも貢献している。学内の「ステップアップ支援事業」に選出され、2023年度の基盤研究(A)を獲得するに至った。

#### 4. 業績(プロジェクト開始以降)

##### (1) 研究構想に記載した論文等に係る目標値の達成状況

†equal contribution, \*Corresponding author (原著・総説論文 149 報<sup>1)</sup>、国際共著論文 33 報)

1. Onuma H<sup>†</sup>, Sato R, Sato Y<sup>†\*</sup>, Harashima H\*. Lipid nanoparticle-based ribonucleoprotein delivery for in vivo genome editing. *J Control Release*, 255: 406-416 (2023)
2. Hashiba K<sup>†\*</sup>, Sato Y<sup>†\*</sup>, Taguchi M, Sakamoto S, Otsu A, Maeda Y, Shishido T, Murakawa M, Okazaki A, Harashima H\*. Branching ionizable lipids can enhance the stability, fusogenicity, and functional delivery of mRNA. *Small Sci*, 2200071 (2022)
3. Suda G<sup>\*</sup>, Baba M, Yamamoto Y, Sho T, Ogawa K, Kimura M, Hosoda S, Yoshida S, Kubo A, Fu Q, Yang Z, Tokuchi Y, Kitagataya T, Maehara O, Hnishi S, Yamada R, Ohara M, Kawagishi N, Natsuzaka M, Nakai M, orikawa K, Furuya K, Suzuki K, Izumi T, Meguro T, Terashita K, Ito J, obayashi T, Tsunematsu I, Sakamoto N. Prophylactic tenofovir alafenamide or hepatitis B virus reactivation and reactivation-related hepatitis. *J Med Virol* (2023) Online ahead of print.
4. Nakamura T<sup>\*</sup>, Kawakami K, Nomura M, Sato Y, Hyodo M, Hatakeyama H, Hayakawa Y, Harashima H\*. Combined nano cancer immunotherapy based on immune status in a tumor microenvironment. *J Control Release* 345: 200-213 (2022).
5. Nakamura T<sup>\*</sup>, Haloho SEE, Harashima H\*. Intravenous liposomal vaccine enhances CTL generation, but not until antigen presentation. *J Control Release* 343: 1-12 (2022).
6. Hiono T, Kobayashi D, Kobayashi A, Suzuki T, Satake Y, Harada R, Matsuno K, Sashika M, Ban H, Kobayashi M, Takaya F, Fujita H, Isoda N, Kimura T, Sakoda Y. Virological, pathological, and glycovirological investigations of an Ezo red fox and a tanuki naturally infected with H5N1 high pathogenicity avian influenza viruses in Hokkaido, Japan. *Virology* 578: 35-44 (2023).
7. Isoda N, Onuma M, Hiono T, Sobolev I, Lim HY, Nabeshima K, Honjyo H, Yokoyama M, Shestopalov A, Sakoda Y. Detection of New H5N1 High Pathogenicity Avian Influenza Viruses in Winter 2021-2022 in the Far East, Which Are Genetically Close to Those in Europe. *Viruses* 14: 2168 (2022).
8. Sasaki D<sup>†</sup>, Abe J, Takeda A, Harashima H, Yamada Y<sup>†\*</sup>, Transplantation of MITO cells, mitochondria activated cardiac progenitor cells, to the ischemic myocardium of mouse enhances the therapeutic effect. *Sci. Rep.* 12: 4344 (2022).
9. Kubota F<sup>†</sup>, Satrialdi, Takano Y<sup>\*</sup>, Maeki M, Tokeshi M, Harashima H, Yamada Y<sup>†\*</sup>, Fine-tuning the encapsulation of a photosensitizer in nanoparticles reveals the relationship between internal structure and phototherapeutic effects. *J. Biophotonics*. 1: e202200119 (2022).

1) 共著論文による重複 9 報を含む。

##### (2) 特許申請・取得状況 (全 24 件)

1. 脂質ナノ粒子. PCT/JP2023/003844, 112104164 (台湾). 発明者: 佐藤悠介, 原島秀吉, 小沼はるの. 出願日: 2023年2月6日. 出願人: (国)北海道大学
2. 心不全の治療及び/又は予防に用いるための心筋幹細胞の製造方法. PCT/JP2017/041250.

発明者: 原島秀吉、山田勇磨、阿部二郎、武田充人。 出願日: 2017年11月16日。 出願人:  
(国) 北海道大学 (譲渡契約 ルカ・サイエンス、 各国移行 (3カ国)、特許第 7218897 号  
(登録日 2023年1月30日)

### (3) 外部資金獲得状況 (総額: 5億3122万円)

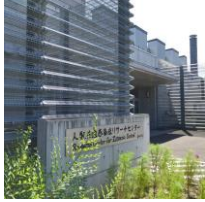
1. 佐藤悠介 (代表) 科学研究費補助金・基盤研究 (B) 「全身投与型 Cas9 RNP 搭載脂質ナノ粒子製剤による脳でのゲノム編集」 2023年度～2025年度
2. 須田剛生 (代表) 科学研究費補助金・基盤研究 (C) 肝線維化治療標的の同定とそれに基づく新規抗肝線維化治療法開発 2022年度～2024年度
3. 中村孝司 (代表) AMED 創薬基盤推進研究事業 送達技術研究分野 「サブセットレベルで細胞標的化を可能とする脂質ナノ粒子技術の開発」 2021年度～2025年度 2022年度調整費 (2件)
4. 磯田典和 (代表) 基盤研究 (C) 「肉用牛における牛ウイルス性下痢のリスク要因の特定および疾病モデルの樹立」 2022年度～2024年度
5. 高野勇太 (代表) 基盤研究 (B) 「高輝度安定型量子ドットと革新的マイクロ細胞組織による光治療薬開発と1分子動態解明」 2021年度～2024年度
6. 山田勇磨 (代表) 基盤研究 (A) 「ミトコンドリア遺伝子治療を実現するゲノム編集技術の創出」 2023年度～2025年度

### (4) その他特筆すべき業績

1. 佐藤は高引用論文数・国際共著論文数による本学への貢献が評価され、令和4年度教育研究総長表彰を受賞した。また、原著論文2報 (業績1,2) がカバーピクチャーとして採択されたと共に本学よりプレスリリース (2022年11月、2023年2月) を行なった結果、メディアの注目を浴び、一般報道された (2022年11月21日 日刊工業新聞 (20面) 「生体内細胞に mRNA 北大・日東電工 分岐脂質を開発」、2023年3月23日 NHK 総合「ほっとニュース北海道」 - 「ゲノム編集」新たな手法 -、NHK 北海道 NEWS WEB: <https://www3.nhk.or.jp/sapporo-news/20230323/7000056164.html>)。さらに、開発した技術は産業界から注目され、国内外 (日・仏・独・中・韓・米) の創薬ベンチャー企業・化学メーカー・メガファーマと創薬を目指した技術開発・評価を進めている。
2. 中村は2021年度に AMED 初の薬物送達技術を対象とした事業 (創薬基盤推進研究事業内) に研究代表として採択された。また、2022年度に AMED 初の試みとして事業間連携がスタートし、2022年度春の調整費として2つの事業間連携課題 (合計4040万) に採択され、高い評価を受けている。2023年度も調整費による事業間連携研究および創薬基盤推進研究事業内のシーズマッチング連携研究を新たに開始する予定である。また、令和4年度北海道大学公開講座 (全学企画) 「コロナ時代の新常識」にて「ナノテクが薬を変える! ?」に関する市民講演を行い、北海道新聞に取り上げられた (2022年7月20日朝刊14面)。
3. 山田はナノ DDS 研究が高く評価され、2022年の米国薬剤師会・Ebert Prize Award の受賞に引き続き、2023年に日本薬学会・旭化成創剤開発技術賞が授与され、製剤・創剤開発の観点で高い評価を受けた (プレスリリース済×2)。企業と連携して部局で初となる北大・産業創出講座を運営している (4年間継続)。連携企業のルカ・サイエンス株式会社は、『オルガネラ製剤』の研究開発を進めおり、約50億円の資金調達に成功し、早期の実用化を目標としている (<https://ja.luca-science.com/>)。また、創発的研究支援事業 (一期生)、基盤研究 (A) など多くの大型研究費を獲得するとともに、精力的に医師との共同研究を進め (9施設、14名)、ナノ医療拠点形成に向け臨床研究体制を構築している。2023年4月からは北海道大学大学院薬学研究院・教授に就任した。
4. 2020年9月～2023年3月の2年半で、原著・総説149報、外部資金の獲得: 5億3千万円、特許出願24件を6人の若手研究者が生み出したことは、特筆に値する成果である。
5. なお、PIの原島は、2021年9月に会員数4百万人の国際薬剤師・薬学連合 (FIP) より最高科学栄誉賞である Høst-Madsen Medal を受賞 (日本人で4人目: プレスリリース済)。2022年4月には北海道大学よりディスティングイッシュドプロフェッサーの称号を授与される。2022年10月より創成研究機構ワクチン研究開発拠点において mRNA ワクチンの開発を兼務。2023年3月に日本薬学会より学会賞を受賞。2023年度より基盤研究 (S) の獲得に成功。

# 北大ナノ医療拠点構想図

## 多領域との融合により高付加価値医薬品の創出



磯田 典和

獣医学研究院

アジュバント搭載  
ナノDDSの構築

ウイルス感染モデル  
での評価

インフルエンザウイルス  
新型コロナウイルス

樋田京子

歯学研究院

抗ウイルス免疫活性化  
アジュバント搭載ナノDDS

パンデミックの  
発生を阻止

新興呼吸器感染  
ウイルス発生

本間篤

産学連携本部



紙谷尚子

遺伝子病制御研究所



薬学研究院  
PI: 原島 秀吉

ディスティングイッシュドプロフェッサー

山田 勇磨

電子科学研究所

高野 勇太

須田 剛生

医学研究院

正常化  
活性化線維芽細胞  
線維化した肝臓

新規核酸ナノ粒子製剤  
による肝線維化治療

活性化線維芽細胞  
標的化リガンドの分子設計

線維化治療用核酸の同定および評価

佐藤 悠介

iLiNP device

Lipid solution  
RNP solution

渡慶次学

工学研究院

癌光治療  
光操作性ナノマシン

ナノマシンの開発、  
光癌治療の評価

光機能性分子  
量子ドット

工学研究院

佐藤敏文

光機能性素子の設計、  
イメージング

ヒト生体内の組織状態を再現できる3次元培養